

## Trabektedyna w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich

Hanna Koseła-Paterczyk, Piotr Rutkowski

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są rzadko występującymi nowotworami złośliwymi wywodzącymi się z tkanki łącznej. Stanowią ok 1% nowotworów złośliwych występujących u dorosłych. Rozróżniamy ponad 60 podtypów mięsaków tkanek miękkich, każdy o unikalnym przebiegu klinicznym i zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie systemowe. Rokowanie pacjentów z rozpoznaniem choroby miejscowo zaawansowanej, nieresekcyjnej lub przerzutowej jest złe. Od lat podstawą leczenia tych chorych pozostaje doksorubicyna — stosowana w monoterapii lub w kombinacji z ifosfamidem. Trabektedyna jest stosunkowo nową cząsteczką zarejestrowaną w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem MTM. Lek pierwotnie uzyskiwany był z morskich osłonic (*Ecteinascidia turbinata*), obecnie otrzymywany jest półsyntetycznie. Jak dotąd opisano szereg potencjalnych mechanizmów działania trabektedyny, w tym wiązanie się z DNA, zaburzanie mechanizmów naprawczych DNA i cyklu komórkowego, a także wpływ na czynniki transkrypcyjne i mikrośrodowisko guza. Celem poniższego opracowania jest podsumowanie dotychczasowej wiedzy nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania trabektedyny w leczeniu chorych na MTM.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 143–148

**Słowa kluczowe:** trabektedyna, mięsaki tkanek miękkich, *leiomyosarcoma*, *liposarcoma*

### Wstęp

MTM to grupa rzadko występujących nowotworów złośliwych pochodzenia mezenchymalnego. Standardem leczenia choroby miejscowo zaawansowanej jest radykalna resekcja guza, zwykle z użyciem radioterapii przed- lub pooperacyjnej. Nadal nie do końca ustalone jest miejsce chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym pacjentów, niemniej u około 50% chorych z rozpoznaniem guzów o wysokim stopniu złośliwości dojdzie do rozwoju przerzutów odległych. Rokowanie wówczas pozostaje złe, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS — *overall survival*) wynosi ok 12 miesięcy. Podstawą leczenia w przypadku rozpoznania choroby przerzutowej jest leczenie systemowe. Niestety, ilość leków o udowodnionym działaniu w tym wskazaniu jest nadal niewielka. Od wielu lat najważniejszymi lekami stosowanymi u chorych w paliatywnym leczeniu MTM pozostaje

doksorubicyna i ifosfamid. Dostępnych jest także szereg nowych cząstek o udowodnionej skuteczności, takich jak olaratumab, pazopanib, erybulina czy najdłużej stosowana z tej grupy trabektedyna [1].

Trabektedyna jest syntetycznym środkiem alkilującym, pierwotnie wyizolowanym z pochodzących z morza karaibskiego osłonic *Ecteinascidia turbinata* [2]. Sukces trabektedyny we wstępnych badaniach klinicznych wśród pacjentów z rozpoznaniem MTM poskutkował zatwierdzeniem leku w wielu krajach. Dwa lata temu ukazały się wyniki dużego, randomizowanego badania III fazy, będącego ostatecznym badaniem rejestracyjnym leku w Stanach Zjednoczonych [3]. Przy ograniczonych możliwościach terapii systemowych dostępnych w leczeniu MTM, trabektedyna stanowi istotną linię leczenia w tym rzadkim rozpoznaniu.

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

#### Artykuł w wersji pierwotnej:

Koseła-Paterczyk H., Rutkowski P. Trabectedin in the treatment of patients with soft tissue sarcoma. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 127–131. DOI: 10.5603/NJO.2018.0020

Należy cytować wersję pierwotną.

## Mechanizm działania trabektedyny

Opisano szereg potencjalnych mechanizmów działania przeciwnowotworowego trabektedyny, w tym działanie cytotoksyczne i antyproliferacyjne, hamowanie transkrypcji genów oraz pośrednie działanie immunologiczne i antyangiogenne. Jednak działanie leku nadal nie jest w pełni poznane [4].

Dowody molekularne sugerują, że cytotoksyczne działanie trabektedyny wynika z jej wiązania z DNA. W rzeczywistości trabektedyna wiąże się z mniejszym rowkiem DNA, powodując zniekształcenie podwójnej helisy DNA, z przerwaniem w samym DNA. Oddziaływanie między trabektedyną i mniejszym rowkiem DNA determinuje zmiany strukturalne w cząsteczce, skutkując kaskadą zdarzeń, która wpływa na szereg czynników transkrypcyjnych, białka wiążące DNA i szlaki naprawy DNA, powodując zatrzymanie cyklu komórkowego G2-M i ostatecznie apoptozę [2]. Zaobserwowano, że na działanie cytotoksyczne trabektedyny mają wpływ mechanizmy naprawy DNA, takie jak naprawa przez wycięcie nukleotydu (NER — *nucleotide excision repair*) i naprawa przez rekombinację homologiczną (HRR — *homologous recombination repair*), które rozpoznają uszkodzenia DNA i rekrutują różne czynniki do naprawy uszkodzonego miejsca. Maszyna naprawy komórek, w tym zarówno systemy NER, jak i HRR, są kluczowe dla interakcji między trabektedyną a DNA i wydają się być najważniejszą determinantą wrażliwości na lek [5]. Opisano też bezpośrednią interakcję między trabektedyną i polimerazą RNA II (Pol II), powodując zatrzymanie procesu transkrypcji, degradację Pol II przez szlak proteasomowy i przedwczesną terminację transkryptu RNA [2]. Ten rodzaj mechanizmu antyproliferacyjnego wydaje się być szczególnie skuteczny w MLPS (tłuszczakomięsak myksoidny, *myxoid liposarcoma*), który jest najbardziej wrażliwym na trabektedynę podtypem MTM. Ponadto trabektedyna wykazuje działanie stymulujące różnicowanie w komórkach nowotworowych MLPS. Odpowiedź guza na trabektedynę w MLPS *in vivo* charakteryzuje się obumarciem komórek nowotworowych i indukcją dojrziałych adipocytów [6].

Oprócz tych aktywności cytotoksycznych trabektedyna moduluje mikrośrodowisko guza i wydaje się, że jest to najważniejsza część jej działania terapeutycznego. Lek wywiera wybrany efekt cytotoksyczny przeciw monocytom i makrofagom związanych z nowotworem (TAM), obecnych w tkankach nowotworowych. Są one kluczowymi promotorami stanu zapalnego związanego z nowotworem. TAM wykazują działanie pronowotworowe, w tym poprzez wytwarzanie czynników wzrostu, które są niezbędne do proliferacji, neoangiogenezy i działania enzymów proteolitycznych. Elementy te degradują macierz zewnątrzkomórkową, determinując inwazję komórek nowotworowych i ułatwiając ucieczkę przed układem immunologicznym [7]. Wykazano, że trabektedyna powoduje znaczne zmniejszenie ekspresji

cytokin, hemokin, mediatorów zapalenia i angiogenezy, na przykład interleukiny-6 czy czynnika wzrostu śródbłonna naczyń, modyfikując mikrośrodowisko nowotworu, przyczyniając się do przeciwnowotworowego i antyangiogennego działania [8].

## Skuteczność trabektedyny w badaniach klinicznych

### Badania kliniczne II fazy

W 2004 roku ukazały się wyniki dwóch badań klinicznych II fazy, które wykazały skuteczność trabektedyny w leczeniu MTM. Pierwsze z tych badań przeprowadzono na grupie 54 wcześniej leczonych pacjentów. Odnotowano niski wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie — 4%, ale wysoki wskaźnik kontroli choroby po sześciu miesiącach terapii — 24%. Trabektedynę podawano w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> przez 24 h co trzy tygodnie [9]. W drugim z badań ponownie odnotowano niski wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie 8% i roczne OS wynoszące 53% u 36 wcześniej leczonych pacjentów z rozpoznaniem MTM. W tym badaniu zastosowano również taki sam schemat dawkowania trabektedyny (1,5 mg/m<sup>2</sup> przez 24 h co trzy tygodnie) [10].

Obiecujące rezultaty badań fazy II skłoniły EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) do rozpoczęcia badania II fazy nad skutecznością trabektedyny u 104 pacjentów w drugiej i trzeciej linii leczenia. Ponownie odnotowano niski wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, który wyniósł 8%. Sześciomiesięczny PFS wynosił 29%, a mediana całkowitego przeżycia wynosiła 9,2 miesiąca [11]. Następnie przeprowadzono kolejne badanie II fazy u 36 pacjentów w celu oceny aktywności trabektedyny w pierwszym rzucie leczenia. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 17%, a roczne wskaźniki PFS i OS wyniosły odpowiednio 21% i 72% [12].

Następnie przeprowadzono randomizowane badanie II fazy, do którego włączono 270 pacjentów z rozpoznaniem mięsaków gładkokomórkowych (LMS — *leiomyosarcoma*) i tłuszczakomięsaków (LPS — *liposarcoma*). Pacjenci randomizowani byli do jednego z dwóch ramion: w pierwszym lek podawano w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup> przez 24 godziny co trzy tygodnie, w drugim ramieniu — w dawce 0,58 mg/m<sup>2</sup> przez 3 godziny raz na tydzień przez trzy z czterech tygodni. Przed włączeniem do badania pacjenci musieli mieć udokumentowaną progresję choroby podczas przyjmowania doksorubicyny i ifosfamid. 24-godzinny schemat infuzji wykazał znacznie dłuższy średni czas do wystąpienia progresji (TTP — *time to progression*) (3,7 vs 2,3 miesiąca) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS — *progression free survival*) 3,3 vs 2,3 miesiąca w porównaniu z harmonogramem 3-godzinnej wlewu. Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w całkowitym przeżyciu pomiędzy dwoma ramionami badania, jednak istniała silna tendencja sprzyjająca 24-godzinnej harmonogramowi wlewu (13,9 miesiąca

w porównaniu z 11,8 miesiąca) [13]. Wyniki tego badania doprowadziły do rejestracji trabectedyny przez Unię Europejską w 2007 r.

Trabectedyna jest lekiem drogim i niepozbawionym działań niepożądanych, dlatego też bardzo istotne było pytanie, czy leczenie należy kontynuować, póki jest skuteczne, czy możliwe jest przerwanie go po uzyskaniu kontroli nad chorobą. W kolejnym badaniu fazy II uczestniczyło 53 chorych, u których uzyskano przynajmniej stabilizację choroby po 6 cyklach leczenia trabectedyną. Losowo przedzieleni zostali do jednego z dwóch ramion badania. W pierwszym z ramion kontynuowano leczenie do momentu progresji choroby, w drugim przerwano leczenie. Odsetek PFS po 6 miesiącach od randomizacji wyniósł 51,9% w grupie, gdzie nie przerywano leczenia trabectedyną, w porównaniu z 23,1% w grupie, gdzie przerwano terapię trabectedyną po 6 cyklach. Toksyczność nie zwiększała się istotnie wraz z kontynuacją terapii. Badanie to potwierdza, że nie należy odstawiać leczenia trabectedyną po uzyskaniu kontroli choroby i kontynuować terapię jako leczenie podtrzymujące [14].

### **Badania kliniczne III faza**

Trabectedyna wykazuje wyższą skuteczność w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano tak zwane mięsaki związane z translokacją (takie jak np. MLPS czy *sarcoma synoviale*). Dlatego też ta grupa chorych wybrana została do badania, w którym lek porównywano z doksorubicyną, będącą dotychczasowym standardem leczenia w pierwszej linii. W badaniu III fazy 121 pacjentów z mięsakami z translokacją przydzielono losowo do ramienia, w którym otrzymywali trabectedynę lub doksorubicynę w pierwszym rzucie leczenia. Nie odnotowano znaczącej różnicy w PFS między dwoma ramionami, co było głównym punktem końcowym badania. W momencie analizy 63,9% i 58,3% pacjentów nadal żyło, odpowiednio w ramionach z trabectedyną i doksorubicyną (bez statystycznie istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu). Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST był znacząco wyższy w grupie z doksorubicyną (27%) w porównaniu do grupy z trabectedyną (5,9%), jednak gdy odpowiedź oceniano według kryteriów Choi, różnice między doksorubicyną (45,9%) i trabectedyną (37,3%) były mniejsze [15]. Tak więc doksorubicyna (czy schematy oparte na doksorubicynie) pozostaje standardem leczenia pierwszej linii.

W kluczowym badaniu III fazy porównano zastosowanie trabectedyny do dakarbazyny wśród chorych z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanych/przerzutowych LMS i LPS. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do ramienia z trabectedyną lub z dakarbazyną. W badaniu wzięło udział łącznie 518 pacjentów, z czego 345 losowo przydzielono do ramienia z trabectedyną, zaś 173 do ramienia z dakarbazyną. W ostatecznej analizie PFS zastosowanie trabectedyny związane było ze zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu — w porównaniu z dakarbazyną

— o 45% (mediana PFS dla trabectedyny wyniosła 4,2 vs 1,5 miesiąca wśród otrzymujących dakarbazynę, współczynnik ryzyka, 0,55;  $p < 0,001$ ). Korzyści obserwowano we wszystkich wcześniej zaplanowanych analizach podgrup. Tymczasowa analiza OS (64% ocenzone) wykazała w porównaniu z dakarbazyną 13-procentowe zmniejszenie ryzyka zgonu w ramieniu z trabectedyną (mediana OS dla trabectedyny wyniosła 12,4 w porównaniu z 12,9 miesiąca dla dakarbazyny, współczynnik ryzyka 0,87,  $p = 0,37$ ). W oparciu o znaczną poprawę PFS dla ramienia z trabectedyną lek ten został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych w październiku 2015 roku do leczenia pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanych LPS i LMS [3, 16].

Na tegorocznym spotkaniu ASCO 2018 (American Society of Clinical Oncology) zaprezentowano wyniki kolejnego badania fazy III. Badanie porównywało skuteczność i bezpieczeństwo trabectedyny do najlepszego leczenia objawowego (BSC — *best supportive care*) wśród chorych z rozpoznaniem MTM po niepowodzeniu przynajmniej jednej linii leczenia systemowego (nie więcej niż wcześniejsze 3 linie chemioterapii). W przypadku potwierdzenia dalszej progresji choroby pacjenci z ramienia BSC mogli przejść do ramienia z trabectedyną (opcja *crossover*). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było PFS. Do badania włączono zarówno pacjentów z tzw. L-mięsakami (LPS i LMS), jak i pozostałe podtypy MTM. W grupie otrzymującej trabectedynę wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR — *objective response rate*) wyniósł 11,8%, wszystkie odpowiedzi obserwowane były w grupie L-mięsaków (ORR w tej grupie 18,8%). 23% pacjentów w ramieniu z trabectedyną otrzymało więcej niż 9 kursów leczenia. Mediana PFS wynosiła 1,5 miesiąca w ramieniu BSC i 3,1 miesiąca w ramieniu z trabectedyną (HR: 0,39,  $p < 0,0001$ ). W kohorcie L-mięsaków mediana PFS wynosiła 1,4 miesiąca w ramieniu BSC i 5,1 miesiąca w ramieniu z lekiem (HR: 0,29,  $p < 0,0001$ ), podczas gdy w grupie bez L-mięsaków wynosiła odpowiednio 1,5 miesiąca i 1,8 miesiąca ( $p = 0,16$ ). *Crossover* przeprowadzono u 92% pacjentów włączonych do ramienia BSC. Po medianie czasu obserwacji wynoszącym 25,7 miesiąca różnice między dwoma ramionami w zakresie OS nie były istotne statystycznie i wyniosły 13,6 miesiąca vs 10,8 miesiąca odpowiednio w ramionach z lekiem i BSC ( $p = 0,86$ ) [17]. Są to kolejne wyniki potwierdzające większą skuteczność leku u chorych z rozpoznaniem tzw. L-mięsaków w porównaniu z pozostałymi podtypami MTM.

Także w opublikowanych wynikach programu rozszerzonego dostępu do leku, do którego włączono 1895 chorych z rozpoznaniem MTM leczonych trabectedyną, wyniki w grupie chorych z rozpoznaniem L-mięsaków są istotnie lepsze. ORR w grupie L-mięsaków wyniósł 6,9% w porównaniu z 4% w grupie pozostałych podtypów histologicznych. OS było też istotnie lepsze w grupie L-mięsaków i wyniosło 16,2 vs 8,4 miesiąca [18].

W Polsce lek dostępny jest w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia tylko dla chorych z rozpoznaniem L-mięsaków. W 2015 roku opublikowaliśmy wyniki leczenia trabektedyną 50 chorych na LPS i LMS w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie. Mediana liczby podanych cykli leczenia wynosiła 5 (zakres 2–40); 18 chorych (36%) otrzymało  $\geq 10$  cykli. U 4 pacjentów (8%) stwierdzono częściową odpowiedź, u 23 (46%) stabilizację choroby (przez minimum 3 miesiące), u 23 (46%) — progresję choroby. Po pół roku leczenia 47% pacjentów było wolnych od progresji choroby, więcej w grupie chorych z rozpoznaniem LPS — 66% w porównaniu z 27% w grupie LMS ( $p = 0,023$ ). PFS był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących trabektedynę w 2. lub 3. linii leczenia (mediana 7 miesięcy) niż > 3. linii leczenia (mediana 2 miesiące)  $p = 0,038$ . Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 13 miesięcy [19]. Tabela I przedstawia podsumowanie wyników badań klinicznych nad skutecznością trabektedyny w MTM.

### Trabektedyna w leczeniu tłuszczakomięsaków myksoidnych (MLPS)

Stwierdzono, że trabektedyna jest szczególnie skuteczna w mięsakach związanych z translokacją, takich jak MLPS,

wywierając aktywność przeciwnowotworową prawdopodobnie — między innymi — poprzez inaktywację onkogenu FUS-CHOP, który, jak się uważa, zmienia ekspresję białka kodującego gen i indukuje różnicowanie adipocytów [6].

Opublikowano wyniki dwóch badań retrospektywnych dotyczących skuteczności trabektedyny tylko wśród chorych z tym rozpoznaniem. W pierwszym analizowano grupę 32 chorych, u których stosowano lek po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 50%, u 2 osób stwierdzono całkowitą remisję choroby (CR), u 14 zaś częściową odpowiedź (PR) na leczenie. Stabilizację choroby (SD) odnotowano u kolejnych 14 pacjentów. U 90% chorych udało się uzyskać kontrolę choroby (CR + PR + SD). Mediana PFS dla całej grupy wyniosła 17 miesięcy. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia 90% badanych było wolnych od progresji choroby. Część chorych po zastosowaniu tego leczenia zakwalifikowano do zabiegu resekcji zmian resztkowych, co nie było możliwe przed rozpoczęciem terapii. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 10 miesięcy i 24 osoby (75%) otrzymały więcej niż 8 kursów leczenia [20]. W kolejnym badaniu, przeprowadzonym w grupie 51 chorych z kilku ośrodków, wyniki były dość podobne: stwierdzono 2 CR, 24 PR; w sumie u 51% chorych

**Tabela I.** Wyniki badań klinicznych nad skutecznością trabektedyny w MTM

Badanie	Liczba chorych leczonych trabektedyną	Linia leczenia	Podtypy histologiczne	Wyniki	
Yovine i wsp. [9] II faza	54	$\geq 2$	LMS 22 (41%) LPS 6 (11%) GIST 4 (7%) <i>Synovial sarcoma</i> 3 (6%) MFH 3 (6%) <i>Fibrosarcoma</i> 4 (7%) Inne 12 (22%)	PR 2 (3,7%) SD $\geq 6$ miesięcy 9 (16,7%) SD $\geq 2 \leq 6$ miesięcy 9 (16,7%) PD 28 (51,9%)	6-miesięczny PFS 24,1% mediana OS 12,8 miesiąca
Le Cesne i wsp. [11] II faza	99	$\geq 2$	LMS 43 (41%) LPS 10 (9,6%) <i>Sarcoma synoviale</i> 18 (17,3%) MFH 6 (5,7%) <i>Fibrosarcoma</i> 1 Inne 26	PR 8 (8,1%) SD 45 (45,5%) PD 35 (35,4%)	6-miesięczny PFS 29% mediana OS 9,2 miesiąca
Garcia-Carbonero i wsp. [10] II faza	36	$\geq 2$	LMS 13 (36%) LPS 10 (28%) MPNST 2 (6%) <i>Synovial sarcoma</i> 6 (17%) Inne 5 (13%)	CR 1 (3%) PR 2 (6%)	mediana OS 12,1 miesiąca OS po roku 53,1% mediana PFS 1,7 miesiąca
Blay i wsp. [15] (vs doxorubicyna) III faza	60	1	MLPS 23 (37,7%) Inne podtypy związane z translokacją 28 (45,9%) Inne podtypy MTM 10 (16,4%)	PR 3 (5,9%) SD 39 (76,5%) PD 6 (11,8%)	brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badanie w zakresie PFS i OS
Demetri i wsp (vs dakarbazyna) [3] III faza	345	$\geq 2$	LMS 252 (73%) LPS 93 (27%)	ORR 34 (9,9%) SD 177 (51%)	mediana PFS 4,2 miesiąca (vs 1,5 miesiąca dla dakarbazyny $p < 0,001$ )
Le Cesne i wsp. [17] (vs leczenie objawowe — BSC) III faza	52	$\geq 2$	LMS 31,1% LPS (29,1%) <i>Sarcoma pleomorphicum</i> 10,7% <i>Myxofibrosarcoma</i> 7,8% <i>Sarcoma synoviale</i> 4,9% Inne 16,5%	PR 7 (13,7%) SD 34 (66,7%) PD 10 (19,6%)	mediana PFS 3,12 miesiąca (vs 1,5 miesiąca dla BSC $p < 0,0001$ )



odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie. Mediana PFS wyniosła 14 miesięcy, a odsetek chorych wolnych od progresji choroby po pół roku od rozpoczęcia leczenia — 88%. Co ciekawe, u 17 spośród 23 odpowiadających na leczenie chorych stwierdzono zmiany w gęstości zmian nowotworowych oceniane w badaniu CT lub zmniejszony wychwyt kontrastu w badaniu rezonansem magnetycznym, co poprzedzało stwierdzenie zmniejszenia rozmiaru guza [21].

Szczególnie dobre wyniki wśród chorych z rozpoznaniem MLS zachęciły do oceny przydatności leku stosowanego jako terapia przedoperacyjna. W badaniu grupy włoskiej 23 pacjentów otrzymało lek przedoperacyjnie przez 3–6 cykli leczenia. Następnie oceniano odpowiedź na leczenie — u 3 chorych odnotowano CR potwierdzone w późniejszym badaniu histopatologicznym, u 12 osób stwierdzono znaczną odpowiedź na leczenie, przejawiającą się w materiale histopatologicznym spadkiem komórkowości nowotworu, zmniejszeniem liczby naczyń krwionośnych, a także większą dojrzałością lipoblastów tworzących guz. U 7 osób stwierdzono PR. U żadnego z pacjentów nie odnotowano progresji choroby [22].

### Działania niepożądane

Badania fazy II i III wykazały, że trabectedyna jest dość dobrze tolerowanym lekiem, bez kumulacyjnej toksyczności. Jej najczęstszymi działaniami niepożądanymi są między innymi nudności, zmęczenie, wymioty, zaparcia czy obrzęki. Działania niepożądane w stopniu ciężkości 3. i 4. występują tylko u około 10% leczonych przypadków. Najczęstsze działania niepożądane 3. i 4. stopnia to odwracalny wzrost poziomu aminotransferaz i mielotoksyczność, w szczególności neutropenia i niedokrwistość [4, 23].

Przejściowe podwyższenie wartości transaminaz zwykle występuje kilka dni po podaniu trabectedyny i zwykle samoistnie ustępuje po około 15 dniach. Jeśli poziom transaminaz nie znormalizował się po 21 dniach, konieczne jest odroczenie leczenia lub redukcja dawki. Dożylna premedykacja kortykosteroidami, takimi jak deksametazon, jest zdecydowanie zalecana jako środek przeciwwymiotny i profilaktyczny wobec toksycznego działania leku na wątrobę. Niektóre badania kliniczne wykazały, że jednoczesne leczenie steroidami indukuje wątrobową aktywność wariantu 3A4 cytochromu P450, zmniejszając ekspozycję na trabectedynę w wątrobie i w konsekwencji skorelowaną z tym hepatotoksyczność [24].

Rzadko występującymi, potencjalnie groźnymi działaniami niepożądanymi trabectedyny są: gorączka neutropeniczna, rhabdomyoliza, kardiotoxyczność czy wynaczynienie leku (lek musi być podawany przez cewnik założony do żyły centralnej z uwagi na silne miejscowe działanie drażniące leku na ścianę naczyń) [25].

### Podsumowanie

Pacjenci z rozpoznaniem nieresekcyjnych/przerzutowych mięsaków tkanek miękkich są wciąż grupą chorych o złym rokowaniu. Nadal nie jest dostępnych w tym rozpoznaniu wiele opcji leczenia systemowego. Badania toczone się w ostatnich latach poskutkowały jednak w tym wskazaniu szeregiem rejestracji nowych leków. Jednym z nich jest trabectedyna — lek o udowodnionej skuteczności, szczególnie wśród chorych z rozpoznaniem tzw. L-mięsaków. Unikalna aktywność przeciwnowotworowa trabectedyny polega nie tylko na jej aktywności cytotoksycznej, ale także na zdolności do modulowania mikrośrodowiska guza. Trabectedyna w kolejnych badaniach wykazuje stałą aktywność u pacjentów po niepowodzeniu leczenia doksorubicyną, uzyskując długotrwałą kontrolę choroby.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**dr n. med. Hanna Kosela-Paterczyk**

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków  
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
e-mail: hanna.kosela@gmail.com

Otrzymano: 14 czerwca 2018 r.

Przyjęto do druku: 2 lipca 2018 r.

### Piśmiennictwo

1. Casali PG, Abecassis N, Bauer S i wsp. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018 [Epub ahead of print].
2. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 2157–2163.
3. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL i wsp. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 786–793.
4. Recine F, Bongiovanni A, Riva N i wsp. Update on the role of trabectedin in the treatment of intractable soft tissue sarcomas. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 1155–1164.
5. Friedman D, Hu Z, Kolb EA i wsp. Ecteinascidin-743 inhibits activated but not constitutive transcription. *Cancer Res* 2002; 62: 3377–3381.
6. Forni C, Minuzzo M, Virdis E i wsp. Trabectedin (ET-743) promotes differentiation in myxoid liposarcoma tumors. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 449–457.
7. D'Incalci M, Badri N, Galmarini CM i wsp. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer* 2014; 111: 646–650.
8. Germano G, Frapolli R, Belgiovine C i wsp. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. *Cancer Cell* 2013; 23: 249–262.
9. Yovine A, Riofrio M, Blay JY i wsp. Phase II study of ecteinascidin-743 in advanced pretreated soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* 2004; 22: 890–899.
10. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J i wsp. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1480–1490.
11. Le Cesne A, Blay JY, Judson I i wsp. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 576–584.
12. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG i wsp. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5484–5492.

13. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M i wsp. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188–4196.
14. Le Cesne A, Blay JY, Domont J i wsp. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 312–319.
15. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB i wsp. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1137–1147.
16. Barone A, Chi DC, Theoret MR i wsp. FDA approval summary: Trabectedin for unresectable or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma following an anthracycline-containing regimen. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 7448–7453.
17. Le Cesne A, Blay J-Y, Cupissol A i wsp. Results of a prospective randomized phase III T-SAR trial comparing trabectedin vs best supportive care (BSC) in patients with pretreated advanced soft tissue sarcoma (ASTS). *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 6): 13960.
18. Samuels BL, Chawla S, Patel S i wsp. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 2013; 24: 1703–1709.
19. Koseła-Paterczyk H, Kozak K, Klimczak A i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabectedyny w leczeniu pacjentów, u których rozpoznano zaawansowane tłuszczakomięsaki i mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (L-mięsaki). *Nowotwory J Oncol* 2015; 65: 451–457.
20. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E i wsp. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol* 2009; 20: 1439–1444.
21. Grosso F, Jones RL, Demetri GD i wsp. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 595–602.
22. Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S i wsp. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 771–776.
23. Petek BJ, Loggers ET, Pollack SM i wsp. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Mar Drugs* 2015; 13: 974–983.
24. Grosso F, Dileo P, Sanfilippo R i wsp. Steroid premedication markedly reduces liver and bone marrow toxicity of trabectedin in advanced sarcoma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1484–1490.
25. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000773/WC500045832.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000773/WC500045832.pdf).